

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Saat terjadi inflamasi akan dilepaskan berbagai mediator kimiawi secara lokal diantaranya yaitu bradikinin, 5-Hidroksitriptamin, leukotrien serta prostaglandin. Keluarnya mediator tersebut sebagai respon sel terhadap suatu rangsang (Syarif *et al.*, 2012). Prostaglandin merupakan prostanoid dominan yang berkaitan dengan peradangan, dengan meningkatkan pembentukan udem serta infiltrasi leukosit pada daerah yang meradang. Pembentukan prostaglandin dipengaruhi oleh enzim siklooksigenase, enzim ini memiliki dua isoform yaitu siklooksigenase-1 serta siklooksigenase-2. Siklooksigenase-1 cenderung terbentuk sebagai respon tubuh dalam mempertahankan keseimbangan atau homeostasis, sedangkan siklooksigenase-2 terinduksi dengan adanya perlukaan dari luar yang menimbulkan inflamasi (Smyth dan FitzGerald, 2012).

Pengobatan tradisional dengan tanaman obat digunakan secara empirik oleh masyarakat untuk pemeliharaan kesehatan. Tanaman obat yang tersebar di daerah Asia salah satunya adalah tanaman keluarga *Zingiberaceae* (Depkes RI, 1977). Familia *Zingiberaceae* merupakan salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai agen terapi. Secara ilmiah, *Zingiberaceae* dikenal sebagai agen terapi dari penyakit kronis seperti osteoarthritis dan arthritis reumatoid (Lakhan *et al.*, 2015). Salah satu tanaman obat suku temu-temuan yaitu lengkuas atau laos (*Alpinia galanga*), termasuk dalam keluarga *Zingiberaceae* yang dapat dimanfaatkan sebagai alternatif dalam berbagai pengobatan (Wohlmuth, 2008). Metabolit sekunder dalam keluarga *Zingiberaceae* yang sudah dikenal berpotensi sebagai agen antiinflamasi yaitu zerumbon. Zerumbon memiliki potensi dalam menghambat inflamasi sebesar 87,80% pada pengujian secara *in vivo* dengan model tikus (Somchit *et al.*, 2012). Zerumbon hampir tersebar dalam seluruh keluarga temu-temuan. Minyak atsiri dalam rimpang lengkuas diketahui memiliki kandungan zerumbon (Taylor *et al.*, 2011). Rimpang lengkuas (*A. galanga*) juga

memiliki kandungan metabolit sekunder yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi yaitu borneol, sineol, eugenol, galangin dan kuersetin (Duke, 2017). Galangin diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan enzim *COX-2* yang telah diuji secara *in vivo* dengan menggunakan tikus (Honmore *et al.*, 2016).

Tikus sering digunakan sebagai model peradangan akut dalam pengujian aktivitas antiinflamasi. Pembentukan udem dapat dilakukan dengan menginduksikan karagenin pada kaki tikus (Singh *et al.*, 2008). Sehingga untuk mengetahui aktivitas penghambatan inflamasi EERL pada tikus dilakukan pengukuran volume udem pada kaki tikus yang diinduksi dengan karagenin 1%.

B. Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dipaparkan dapat ditarik rumusan masalah yaitu, apakah ekstrak etanol rimpang lengkuas (*A. galanga*) mengandung zerumbon yang dapat menghambat inflamasi pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan karagenin?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan zerumbon secara kualitatif dan mengukur aktivitas penghambatan inflamasi ekstrak etanol rimpang lengkuas (*A. galanga*) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan karagenin.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Lengkuas (*Alpinia galanga*)

Lengkuas merupakan tumbuhan tegak yang tinggi dan berumur tahunan dengan tinggi sekitar 1-2 meter, dan dapat mencapai 3,5 meter. Lengkuas tumbuh dalam rumpun yang rapat. Batangnya tegak, tersusun oleh pelepah-pelepah daun yang bersatu membentuk batang semu berwarna hijau agak keputih-putihan. Permukaan atasnya berwarna hijau mengkilat dan bawahnya hijau pucat. Daun

lengkuas berbentuk bulat panjang dengan ujung meruncing dengan pangkal tumpul serta tepi daun rata dan bertangkai pendek serta tersusun berseling. Pertulangan daun lengkuas ini menyirip dengan panjang daun sekitar 20-60 cm dan lebar daun 4-15 cm. Pelepah daun sekitar 15-30 cm, beralur dan berwarna hijau (Aspan, 2008).

2. Klasifikasi

Kingdom : *Plantae*
 Suku : *Zingiberaceae*
 Genus : *Alpinia* Roxb.
 Species : *Alpinia galanga* (L.) Sw.

(Duke, 2017)

3. Kandungan dan Khasiat

Rimpang lengkuas (*A. galanga*) mengandung beragam metabolit sekunder yang poten. Deskripsi khasiat serta komponen yang berperan diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Komponen dan Khasiat Lengkuas sebagai Antiinflamasi

Komponen	Khasiat
Borneol	Analgesik, antiinflamasi, antipiretik
1,8-Sineol	Antiinflamasi, antireumatoid
Eugenol	Analgesik, antiinflamasi, inhibitor prostaglandin, antipiretik, inhibitor <i>COX-1</i> dan <i>COX-2</i>
Galangin	Antiinflamasi, inhibitor <i>COX-2</i> , inhibitor NO
Kuersetin	Analgesik, antiinflamasi, inhibitor <i>COX-2</i> , inhibitor <i>COX</i>

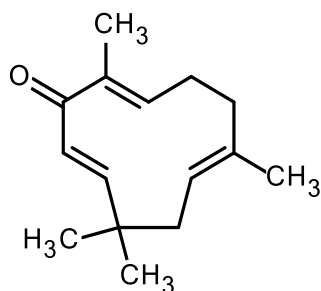
(Duke, 2017)

4. Zerumbon

Salah satu metabolit sekunder yang memiliki potensi sebagai inhibitor siklooksigenase yaitu zerumbon, yang diketahui sebagai komponen utama dari *Zingiber zerumbet* (Riyanto, 2007). Zerumbon dalam aktivitasnya sebagai agen antiinflamasi yaitu dengan menghambat induksi nitrit oksida sintase (*iNOS*) dan ekspresi *COX-2* (Tanaka *et al.*, 2001). Zerumbon hampir tersebar di seluruh familia *Zingiberaceae*, selain itu rimpang lengkuas juga mengandung zerumbon. Sebuah penelitian mengklaim bahwa komponen utama dari lengkuas yang berasal

dari Sri Lanka yaitu zerumbon dengan kandungan sebesar 44.9% (Taylor *et al.*, 2011). Zerumbon (

Gambar 1) merupakan metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan seskuiterpen monosiklik, yang juga diketahui memiliki potensi sebagai antiinflamasi yang menyerupai piroksikam (Somchit *et al.*, 2012).

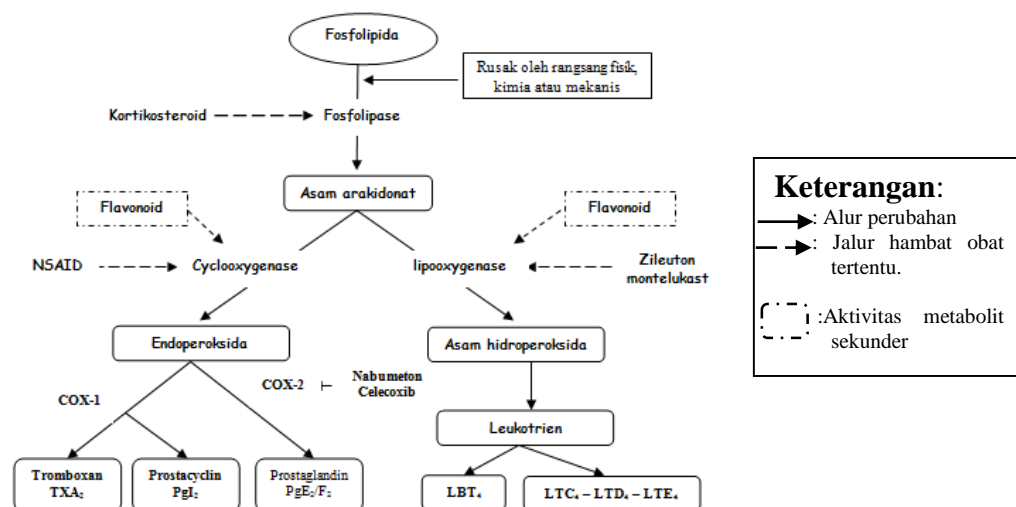


Gambar 1. Struktur zerumbon (Singh *et al.*, 2015)

5. Mekanisme Inflamasi

Mediator kimiawi seperti 5-hidroksitriptamin, bradikinin, leukotrien serta prostaglandin akan diproduksi ketika terjadi suatu inflamasi sebagai respon pertahanan tubuh atas suatu rangsang (Syarif *et al.*, 2012). Faktor yang mendominasi terjadinya peradangan yaitu prostaglandin, dengan menimbulkan pembentukan udem serta infiltrasi leukosit pada daerah yang meradang. Pembentukan prostaglandin dipengaruhi oleh siklooksigenase (Smyth dan FitzGerald, 2012).

Fosfolipida yang rusak oleh karena rangsang fisika, kimia atau mekanis, dapat mengaktifasi enzim fosfolipase (Gambar 2). Kemudian, fosfolipida akan diubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase. Sebagian asam arakidonat akan diubah oleh enzim *COX* menjadi suatu endoperoksida dan selanjutnya akan menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Asam arakidonat yang lain, akan diubah menjadi leukotrien oleh lipoksigenase, pada tahap ini *COX* memiliki peran sebagai enzim utama (Tjay dan Rahardja, 2015).



Gambar 2. Bagan mekanisme perubahan asam arakidonat (Tjay dan Rahardja, 2015)

Siklooksigenase atau prostaglandin endoperoxidase sintetase (PTGS) memiliki dua isoform yaitu siklooksigenase-1 serta siklooksigenase-2, masing-masing memiliki peran yang berbeda. *COX-1* dan *COX-2* merupakan target dari obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dengan menghambat salah satu atau kedua isoform (Ricciotti *et al.*, 2012).

Siklooksigenase-1 serta siklooksigenase-2 memiliki kemiripan yakni pada struktur situs aktif siklooksigenase, mekanisme katalitik, serta produk yang dihasilkan. Namun, terdapat dua perbedaan struktural antara kedua isoform siklooksigenase yang memiliki dampak secara farmakologis dan biologis. Pertama, situs aktif siklooksigenase dari *COX-2* lebih besar dan lebih akomodatif daripada *COX-1*. Kedua, meskipun memiliki kemiripan pada sifat kinetik (misalnya K_m dan V_{max}), *COX-1* menunjukkan alosteroid negatif pada konsentrasi arakhidonat yang rendah (Smith *et al.*, 2000).

6. Potensi Pengembangan Obat

Tromboksan A₂ (TXA₂) merupakan suatu senyawa agregat platelet yang kuat. Penggunaan OAINS dapat memperburuk suatu pendarahan, karena obat golongan ini bekerja dengan menghambat terbentuknya tromboksan A₂. Dengan terhambatnya pembentukan tromboksan A₂ akan timbul gangguan pada fungsi

platelet (Hardman *et al.*, 2003). Aktivitas inhibisi oleh enzim *COX-1* akan menyebabkan produksi TXA_2 berkurang, sehingga dapat terjadi aktivitas antiplatelet dengan meningkatnya agregasi trombosit (Mycek, 1995). Penghambatan terhadap tiap isoform enzim siklooksigenase dapat menimbulkan efek yang berbeda tergantung dari selektivitasnya. Lengkuas diketahui mengandung *eugenol* yang memiliki aktivitas terhadap penghambatan *COX-1* dan *COX-2* (Duke, 2017), sehingga bahan alam ini memiliki potensi aktivitas antiplatelet selain sebagai agen antiinflamasi.

A. Landasan Teori

Rimpang lengkuas sering dimanfaatkan sebagai obat alternatif untuk mengatasi berbagai pengobatan, seperti peradangan dan gangguan pencernaan (Wohlmuth, 2008). Galangin menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang mungkin terjadi karena adanya kandungan fenolik di dalamnya. Studi *docking* molekuler menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki afinitas terhadap situs aktif *COX-2* yang selanjutnya dapat dieksplorasi sebagai inhibitor *COX-2* selektif. Hasil yang diperoleh membenarkan penggunaan lengkuas dalam pengobatan gangguan inflamasi seperti artritis reumatoid dan penyakit radang usus (Honmore *et al.*, 2016). Taylor *et al.* (2011) mengklaim bahwa kandungan utama lengkuas yang berasal dari Sri Lanka yaitu zerumbon dengan kadar 44,9%. Zerumbon merupakan metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan seskuiterpen monosiklik, yang juga diketahui memiliki potensi sebagai antiinflamasi (Somchit *et al.*, 2012). Zerumbon diketahui memiliki mekanisme dalam menekan ekspresi *COX-2* dan *iNOS* pada sel RAW 264,7 (Murakami *et al.*, 2002).

B. Hipotesis

Ekstrak etanol rimpang lengkuas (*A. galanga*) mengandung zerumbon dan memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenin.